

10/770,654

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Juni 2002 (13.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/46169 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 235/30,
A61K 31/4184, A61P 11/00

65830 Krißel (DE). GEKLE, Michael; Eichendorffs-
trasse 8 1/2, 97072 Würzburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13586

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. November 2001 (22.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 60 292.4 5. Dezember 2000 (05.12.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

Veröffentlicht:

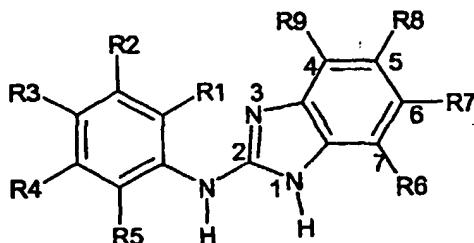
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder: HOFMEISTER, Armin; Bildstockhohl 5, 55283 Nierstein (DE). HEINELT, Uwe; Mosbacher Strasse 54, 65187 Wiesbaden (DE). LANG, Hans-Jochen; Rüdesheimer Strasse 7, 65719 Hofheim (DE). BLEICH, Markus; Eufinger Strasse 73, 65597 Hünfelden-Dauborn (DE). WIRTH, Klaus; Robert-Schumann-Ring 104,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED 2-ANILINO-BENZIMIDAZOLES AND THE USE THEREOF AS NHE-INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-ANILINO-BENZIMIDAZOLE UND IHRE VERWENDUNG ALS NHE-INHIBITOREN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to specific compounds of formula I in addition to the use thereof for producing a medicament for treating illnesses which can be influenced by inhibiting the Na⁺/H⁺ exchanges.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft bestimmte Verbindungen der Formel I sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, welche durch Inhibierung des Na⁺/H⁺-Austauschers beeinflusst werden können.

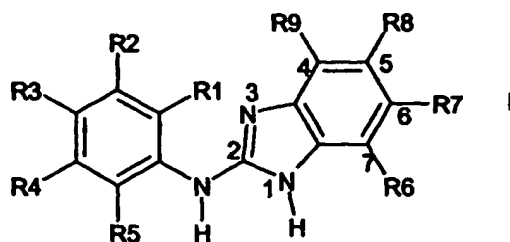
WO 02/46169 A1

SUBSTITUIERTE 2-ANILINO-BENZIMIDAZOLE UND IHRE VERWENDUNG ALS NHE-INHIBITOREN

Substituierte Benzimidazole, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als
Medikament, sowie sie enthaltendes Medikament

5

Die Erfindung betrifft substituierte Benzimidazole der Formel I



worin bedeuten:

10 R1 und R5

unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CN, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit Fluor
substituiert ist,

oder

15 R1 und R5

Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit Fluor
substituiert ist,

oder

20 R1 und R5

OH, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit Fluor
substituiert ist,

oder

25 R1 und R5

OCOR₁₀, NR₁₁R₁₂, COR₁₃, COOH, COOR₁₄, CONR₁₁R₁₂, -(O)_n-
SO_mR₁₅,

n Null oder 1;

- m Null, 1 oder 2;
oder
R1 und R5
O-Phenyl,
5 welches unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, J, Alkyl mit 1 bis
4 C-Atomen, OH, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, NR16R17, CN oder
(C₁-C₄)- Alkylsulfonyl,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder ganz fluoriert,
10 R16 und R17
H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
wobei die Alkylgruppen unsubstituiert sind oder
teilweise oder ganz fluoriert,
R10 H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
15 welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit
Fluor substituiert ist,
R11 und R12
unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, die teilweise
oder vollständig fluoriert sein dürfen und eine beliebige CH₂-Gruppe
20 durch O oder NR18 ersetzt sein darf
oder R11 und R12
gemeinsam einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;
oder R11 und R12
COR19 oder SO₂R20;
25 R18, R19 und R20
unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder
vollständig mit Fluor substituiert ist;
R13 und R14
30 Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit
Fluor substituiert ist;

- R15
Alkyl oder O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
wobei die Alkylgruppen unsubstituiert sind oder teilweise oder
ganz fluoriert,
- 5 oder
R15 OH oder NR21R22;
R21 und R22
unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit
10 Fluor substituiert ist, worin eine beliebige CH₂-Gruppe durch O
oder NR23 ersetzt sein kann;
R23
H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder
15 vollständig mit Fluor substituiert ist;
oder
R21 und R22
gemeinsam einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden;
jedoch R1 und R5 nicht gleichzeitig Cl oder CH₃ sein dürfen;
- 20 R2, R3 und R4
H oder einer der Reste R2, R3 oder R4 darf F sein;
R6, R7, R8 und R9
unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, Alkyl oder O-Alkyl mit 1 bis 4 C-
Atomen,
25 die unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert
sind,
oder R6, R7, R8 und R9
Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,
das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist,
30 oder R6, R7, R8 und R9
OH, OCOR24 oder NR25R26;
R24

- H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist;
R25 und R26
unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
5 das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor
substituiert ist,
oder
R25 und R26
COR27;
10 oder R25 und R26
gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, in welchem eine
beliebige CH₂-Gruppe durch O oder NR18 ersetzt sein kann;
R27
15 H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch
Fluor substituiert ist,
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.
- 20 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:
R1 und R5
unabhängig voneinander F, Cl, Br, CN, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃,
CH₂CF₃, CF₂CF₃, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-
Atomen, OH, OCF₃, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃, OCOR10, NR11R12, COR13,
25 COOH, COOR14, CONR11R12, -O_m-SO₂R15 oder O-Phenyl;
m Null oder 1;
R10
H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃,
30 R11 und R12

- unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃,
CH₂CF₃, CF₂CF₃, wobei eine beliebige CH₂-Gruppe durch O oder
NR₁₈ ersetzt sein darf und wobei R₁₁ und R₁₂ zusammen mit dem
Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen
5 Ring bilden darf,
oder R₁₁ und R₁₂
COR₁₉ oder SO₂R₂₀;
R₁₈, R₁₉ und R₂₀
unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
10 CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃,
R₁₃ und R₁₄
Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃;
R₁₅
Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃, OH, O-Alkyl, mit
15 1 bis 4 C-Atomen, OCF₃, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃ oder NR₂₁R₂₂;
R₂₁ und R₂₂
unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃,
CH₂CF₃ oder CF₂CF₃;
oder
20 R₂₁ und R₂₂ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie
gebunden sind, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- oder -(CH₂)₂-
NR₃₀-(CH₂)₂;
R₃₀
H, CH₃ oder CF₃;
25 jedoch R₁ und R₅ nicht gleichzeitig Cl oder CH₃ sein dürfen,
R₂, R₃ und R₄
H oder einer der Reste R₂, R₃ oder R₄ darf F sein;
R₆, R₇, R₈ und R₉

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, OH, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, OCF₃, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃, OCOR₂₄ oder NR₂₅R₂₆;

R₂₄

5 H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃;

R₂₅ und R₂₆

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃, COR₂₇;

oder

10 R₂₅ und R₂₆

gemeinsam mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;

R₂₇

H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃

15 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze oder Trifluoracetate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R₁ und R₅

20 unabhängig voneinander F, Cl, Br, CN, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, CF₃, Cyclopropyl, OH, O-Methyl, O-Ethyl, O-iso-Propyl, OCF₃, O-Acetyl, NH₂, NMe₂, NEt₂, N-Pyrrolidino, N-Piperidino, N-Morpholino, N-(N'-Methyl)-piperazino, NHSO₂Me, Acetyl, COOH, COOR₁₄, CONR₁₁R₁₂, SO₂R₁₅ oder O-Phenyl,

25 R₁₁ und R₁₂ unabhängig voneinander H, Methyl oder Ethyl;

R₁₄ Methyl oder Ethyl,

R₁₅ CH₃, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃ oder NR₂₁R₂₂;

R₂₁ und R₂₂

unabhängig voneinander H oder Methyl;

30 jedoch R₁ und R₅ nicht gleichzeitig Cl oder CH₃ sind,

R2, R3 und R4

H;

R6, R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, CN, CH₃, C₂H₅, Isopropyl, CF₃,

5 Cyclopropyl, OH, OCH₃, OCF₃, O-Acetyl oder NR₂₅R₂₆;

R₂₅ und R₂₆

unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze oder Trifluoracetate.

10 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1 und R5

unabhängig voneinander F, Cl, Br, CN, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, CF₃,

Cyclopropyl, OH, O-Methyl, O-Ethyl, O-iso-Propyl, OCF₃, O-Acetyl, NH₂,

NMe₂, NEt₂, N-Pyrrolidino, N-Piperidino, N-Morpholino, N-(N'-Methyl)-

15 piperazino, NHSO₂Me, Acetyl, COOH, COOR₁₄, CONR₁₁R₁₂, SO₂R₁₅ oder

O-Phenyl,

R₁₁ und R₁₂ unabhängig voneinander H, Methyl oder Ethyl;

R₁₄ Methyl oder Ethyl,

20 R₁₅ CH₃, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃ oder NR₂₁R₂₂;

R₂₁ und R₂₂

unabhängig voneinander H oder Methyl;

jedoch R1 und R5 nicht gleichzeitig Cl oder CH₃ sind,

R2, R3 und R4

25 H;

R6 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, Cyclopropyl, OH, OCH₃,

OCF₃, O-Acetyl oder NR₂₅R₂₆;

R₂₅ und R₂₆

30 unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl;

R7 und R8

unabhängig voneinander H, F oder OH;
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

Ganz besonders speziell bevorzugt sind

- 5 (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2,6-dichloro-phenyl)-amin;
2-(2,6-Dichloro-phenylamino)-1H-benzimidazol-4-ol;
(1H-Benzimidazol-2-yl)-(2,6-dimethyl-phenyl)-amin;
(1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-6-methyl-phenyl)-amin;
(2,6-Dichlor-phenyl)-(5,6-difluor-1H-Benzimidazol-2-yl)-amin;
10 (2,6-Dichlor-phenyl)-(4-methyl-1H-Benzimidazol-2-yl)-amin;
(1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-6-fluor-phenyl)-amin;
(1H-Benzimidazol-2-yl)-(2,6-dibrom-phenyl)-amin;
2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-fluorbenzimidazol;
2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-fluorbenzimidazol;
15 2-(2-Trifluormethyl-6-chlorphenylamino)benzimidazol;
2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,5-difluorbenzimidazol;
2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-hydroxybenzimidazol;
2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,5,6,7-tetrafluorbenzimidazol;
2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,6-difluorbenzimidazol;
20 (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-phenyl)-amin;
(1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-trifluormethyl-phenyl)-amin;
(1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-brom-phenyl)-amin; und
(1H-Benzimidazol-2-yl)-o-tolyl-amin;
und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze oder Trifluoracetate.

25

Desweiteren umfasst die Erfindung die Verwendung substituierter Benzimidazole der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, welche vom NHE3-Austausch-Inhibitor beeinflusst werden, worin bedeuten:

R1 und R5

- 30 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit Fluor
substituiert ist,

oder

R1 und R5

Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,

welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit Fluor
substituiert ist,

5

oder

R1 und R5

OH, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit Fluor
substituiert ist,

10

oder

R1 und R5

OCOR₁₀, NR₁₁R₁₂, COR₁₃, COOH, COOR₁₄, CONR₁₁R₁₂, -(O)_n
SO_mR₁₅,

15

n Null oder 1;

m Null, 1 oder 2;

oder

R1 und R5

O-Phenyl,

20

welches unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, J, Alkyl mit 1 bis
4 C-Atomen, OH, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, NR₁₆R₁₇, CN oder
(C₁-C₄)- Alkylsulfonyl,

welches unsubstituiert ist oder teilweise oder ganz fluoriert,

25

R₁₆ und R₁₇

H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

wobei die Alkylgruppen unsubstituiert sind oder
teilweise oder ganz fluoriert,

R₁₀ H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

30

welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit
Fluor substituiert ist,

R₁₁ und R₁₂

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein dürfen und eine beliebige CH₂-Gruppe durch O oder NR18 ersetzt sein darf

oder R11 und R12

5 gemeinsam einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;

oder R11 und R12

COR19 oder SO₂R20;

R18, R19 und R20

10 unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder
vollständig mit Fluor substituiert ist;

R13 und R14

Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

15 welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit
Fluor substituiert ist;

R15

Alkyl oder O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

wobei die Alkylgruppen unsubstituiert sind oder teilweise oder
ganz fluoriert,

20 oder

R15 OH oder NR21R22;

R21 und R22

25 unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit
Fluor substituiert ist, worin eine beliebige CH₂-Gruppe durch O
oder NR23 ersetzt sein kann;

R23

H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

30 welches unsubstituiert ist oder teilweise oder
vollständig mit Fluor substituiert ist;

oder

R21 und R22

gemeinsam einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden;

R2, R3 und R4

H oder F;

5 R6, R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, Alkyl oder O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

die unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sind,

10 oder R6, R7, R8 und R9

Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,

das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist,

oder R6, R7, R8 und R9

OH, OCOR₂₄ oder NR₂₅R₂₆;

15 R24

H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist;

R25 und R26

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

20 das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist,

oder

R25 und R26

COR₂₇;

25 oder R25 und R26

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, in welchem eine beliebige CH₂-Gruppe durch O oder NR₁₈ ersetzt sein kann;

R27

30 H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist,

sowie von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin bedeuten R1 und R5

5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, OH, OCF₃, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃, OCOR₁₀, NR₁₁R₁₂, COR₁₃, COOH, COOR₁₄, CONR₁₁R₁₂, -O_m-SO₂R₁₅ oder O-Phenyl;

m Null oder 1;

10

R₁₀

H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃,

R₁₁ und R₁₂

15

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃, wobei eine beliebige CH₂-Gruppe durch O oder NR₁₈ ersetzt sein darf und wobei R₁₁ und R₁₂ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden darf,

oder R₁₁ und R₁₂

20

COR₁₉ oder SO₂R₂₀;

R₁₈, R₁₉ und R₂₀

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃,

R₁₃ und R₁₄

25

Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃;

R₁₅

Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃, OH, O-Alkyl, mit 1 bis 4 C-Atomen, OCF₃, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃ oder NR₂₁R₂₂;

R₂₁ und R₂₂

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃,
CH₂CF₃ oder CF₂CF₃;

oder

5 R21 und R22 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie
gebunden sind, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- oder -(CH₂)₂-
NR₃₀-(CH₂)₂;

R30

H, CH₃ oder CF₃;

jedoch R1 und R5 nicht gleichzeitig Cl oder CH₃ sein dürfen, und wobei höchstens
10 einer der Substituenten R1 und R5 Wasserstoff sein darf;

R2, R3 und R4

H oder F;

R6, R7, R8 und R9

15 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃,
CH₂CF₃, CF₂CF₃, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, OH, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-
Atomen, OCF₃, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃, OCOR₂₄ oder NR₂₅R₂₆;

R24

H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃;

R25 und R26

20 unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃,
CH₂CF₃, CF₂CF₃, COR₂₇;

oder

R25 und R26

25 gemeinsam mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-
gliedrigen Ring;

R27

H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃
sowie von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1 und R5

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, CF₃,
5 Cyclopropyl, OH, O-Methyl, O-Ethyl, O-iso-Propyl, OCF₃, O-Acetyl, NH₂,
NMe₂, NEt₂, N-Pyrrolidino, N-Piperidino, N-Morpholino, N-(N'-Methyl)-
piperazino, NHSO₂Me, Acetyl, COOH, COOR₁₄, CONR₁₁R₁₂, SO₂R₁₅ oder
O-Phenyl,

10 R11 und R12 unabhängig voneinander H, Methyl oder Ethyl;

R14 Methyl oder Ethyl;

R15 CH₃, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃ oder NR₂₁R₂₂;

R21 und R22

unabhängig voneinander H oder Methyl;

15 jedoch R1 und R5 nicht gleichzeitig Cl oder CH₃ sind, und worin höchstens einer der
Substituenten R1 und R5 Wasserstoff ist;

R2, R3 und R4

H;

R6, R7, R8 und R9

20 unabhängig voneinander H, F, Cl, CN, CH₃, C₂H₅, Isopropyl, CF₃,
Cyclopropyl, OH, OCH₃, OCF₃, O-Acetyl oder NR₂₅R₂₆;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl;

sowie von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

25

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1 und R5

unabhängig voneinander F, Cl, Br, CN, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, CF₃,
30 Cyclopropyl, OH, O-Methyl, O-Ethyl, O-iso-Propyl, OCF₃, O-Acetyl, NH₂,
NMe₂, NEt₂, N-Pyrrolidino, N-Piperidino, N-Morpholino, N-(N'-Methyl)-

piperazino, NHSO₂Me, Acetyl, COOH, COOR₁₄, CONR₁₁R₁₂, SO₂R₁₅ oder O-Phenyl,

R₁₁ und R₁₂ unabhängig voneinander H, Methyl oder Ethyl;

5 R₁₄ Methyl oder Ethyl,

R₁₅ CH₃, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃ oder NR₂₁R₂₂;

R₂₁ und R₂₂

unabhängig voneinander H oder Methyl;

jedoch R₁ und R₅ nicht gleichzeitig Cl oder CH₃ sind, und höchstens einer der

10 Substituenten R₁ und R₅ Wasserstoff bedeutet,

R₂, R₃ und R₄

H;

R₆ und R₉

unabhängig voneinander H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, Cyclopropyl, OH, OCH₃,

15 OCF₃, O-Acetyl oder NR₂₅R₂₆;

R₂₅ und R₂₆

unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl;

R₇ und R₈

unabhängig voneinander H, F oder OH;

20 sowie von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen

Ganz besonders speziell bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, die sind:

1: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2,6-dichloro-phenyl)-amin;

25 2: 2-(2,6-Dichloro-phenylamino)-1H-benzimidazol-4-ol;

3: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2,6-dimethyl-phenyl)-amin;

4: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-6-methyl-phenyl)-amin;

5: (2,6-Dichlor-phenyl)-(5,6-difluor-1H-Benzimidazol-2-yl)-amin;

6: (2,6-Dichlor-phenyl)-(4-methyl-1H-Benzimidazol-2-yl)-amin;

30 7: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-6-fluor-phenyl)-amin;

8: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2,6-dibrom-phenyl)-amin;

9: 2-(2,6-Dichlorophenylamino)-5-fluorbenzimidazol;

- 10: 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-fluorbenzimidazol;
11: 2-(2-Trifluormethyl-6-chlorphenylamino)benzimidazol;
12: 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,5-difluorbenzimidazol;
13: 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-hydroxybenzimidazol;
5 14: 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,5,6,7-tetrafluorbenzimidazol;
15: 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,6-difluorbenzimidazol;
16: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-phenyl)-amin;
17: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-trifluormethyl-phenyl)-amin;
18: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-brom-phenyl)-amin; und
10 19: (1H-Benzimidazol-2-yl)-o-tolyl-amin;
und von ihren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als
15 optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

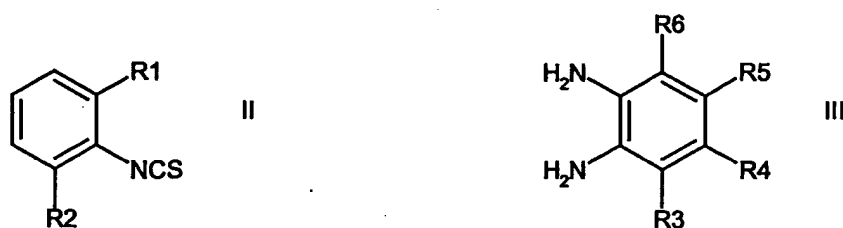
Die Verbindungen der Formel I können weiterhin als Tautomere oder als Gemisch tautomerer Strukturen vorliegen. Bei Substitution an den entsprechenden N-Atomen
20 der Benzimidazolstruktur können die Verbindungen in Form der verschiedenen Doppelbindungsisomere oder als Gemisch der Doppelbindungsisomere vorliegen.

Die bezeichneten Alkylreste, bzw. teilweise oder vollständig fluorierten Alkylreste können sowohl geradkettig als auch verzweigt vorliegen.

25

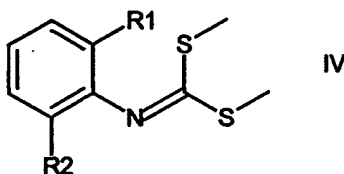
Als CH₂-Einheiten gelten auch die in einer Alkylkette terminalen CH₃-Gruppen, die in diesem Zusammenhang als CH₂-H Gruppierungen aufgefasst werden.

Beschrieben werden auch Methoden zur Herstellung der verwendeten Verbindungen.
30 So lassen sich die durch Formel I beschriebenen Substanzen in dem Fachmann bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Isothiocyanaten II und den entsprechenden Phenylendiaminen III herstellen.



Der hierbei intermediär gebildete Thiohamstoff wird dabei mittels Quecksilber-II-oxid (J. Med. Chem., 1975, 18, 90 - 99), Methyljodid (Synthesis, 1974, 41 - 42) oder 5 Carbodiimid (Synthesis, 1977, 864 - 865) zum entsprechenden Benzimidazol I cyclisiert. Die hierbei verwendeten Isothiocyanate II können, falls nicht käuflich erhältlich, in literaturbekannter Weise aus den entsprechenden Anilinen durch dem Fachmann bekannte Methoden, z. B. durch Behandeln mit Thiophosgen (J. Med. Chem., 1975, 18, 90-99) oder Thiocarbonyldiimidazol (Justus Liebigs Ann. Chem., 10 1962, 657) hergestellt werden.

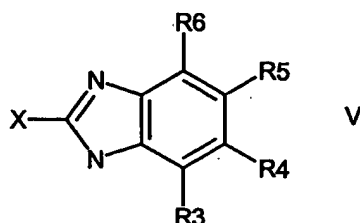
Ebenfalls ausgehend aus den Anilinen lassen sich durch Behandeln mit NaOH, Schwefelkohlenstoff und Methyljodid in bereits literaturbekannten Verfahren die entsprechenden N-Aryldithiocarbamate (Synthesis, 1981, 961) und daraus wiederum 15 die N-Aryldithiocarbonimide IV herstellen (Synthesis, 1983, 375), die in Gegenwart der Phenylendiamine III bei erhöhten Temperaturen zu den gewünschten Benzimidazolen I umgesetzt werden können.



20

Schließlich lassen sich die beschriebenen Verbindungen I ausgehend aus den Anilinen und den entsprechend 2-substituierten Benzimidazolen V durch Erhitzen herstellen.

18



X stellt hierbei eine Abgangsgruppe, wie z. B. Cl, Br, oder SO₃H (J. Org. Chem., 1986, 51, 1882) dar.

5

Die englische Patentschrift 1 171 904 beschreibt eine allgemeine Formel, welche bereits o,o-Disubstitution im Anilinteil erlauben würde. Jedoch findet sich kein Hinweis auf tatsächlich in Betracht gezogene Verbindungen des Typs I, die ein o,o-Disubstitutionsmuster aufweisen, geschweige denn eine experimentelle Beschreibung.

10 Die in dieser englischen Patentschrift 1 171 904 beschriebenen Verbindungen sind dort als antibakteriell wirkenden Substanzen geschützt. Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen konnte anhand einer Beispielverbindung keine antibakterielle Wirkung nachgewiesen werden, so dass sich die Substanzklasse nach der GB 1 171 904 sowohl strukturell als auch in ihren pharmakologischen Eigenschaften deutlich von den
15 erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheidet.

Weiterhin könnten einige der erfindungsgemäßen Benzimidazole aus der WO 9808818 konstruiert werden, die dort als Phospholipaseinhibitoren beschrieben sind. Allerdings wird dort kein einziger Vertreter dieser Verbindungsklasse beschrieben, weder
20 experimentell noch pharmakologisch.

Es konnte gezeigt werden, dass Verbindungen der Formel I hervorragende Inhibitoren des Natrium-Wasserstoffaustauschers (NHE) - insbesondere des Natrium-Wasserstoffaustauschers vom Subtyp 3 (NHE3) - darstellen.

25

Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sich die Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten, die durch Sauerstoffmangel hervorgerufen werden. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel

mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, 5 inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na^+/H^+ -Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär 10 induzierten Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z.B. bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in 15 den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien 20 des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z.B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

25

Weiterhin induzieren die Verbindungen eine Verbesserung des Atemantriebes und werden deshalb zur Behandlung von Atmungszuständen bei folgenden klinischen Zuständen und Krankheiten herangezogen: Gestörter zentraler Atemantrieb (z. B. zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie), muskulär- 30 bedingte Atemstörungen, Atemstörungen nach Langzeitbeatmung, Atemstörungen bei Adaptation im Hochgebirge, obstruktive und gemischte Form der Schlafapnoen, akute und chronische Lungenkrankheiten mit Hypoxie und Hyperkapnie.

Zusätzlich erhöhen die Verbindungen den Muskeltonus der oberen Atemwege, so dass das Schnarchen unterdrückt wird.

Eine Kombination eines NHE-Inhibitors mit einem Carboanhydrase-Hemmer (z. B. 5 Acetazolamid), wobei letzterer eine metabolische Azidose herbeiführt und dadurch bereits die Atmungstätigkeit steigert, erweist sich als vorteilhaft durch verstärkte Wirkung und verminderten Wirkstoffeinsatz.

Es hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen eine milde 10 abführende Wirkung besitzen und demzufolge vorteilhaft als Abführmittel oder bei drohender Darmverstopfung verwendet werden können, wobei die Verhinderung der mit Verstopfungen im Darmbereich einhergehenden ischämischen Schäden besonders vorteilhaft ist.

15 Weiterhin besteht die Möglichkeit, der Gallenstein-Bildung vorzubeugen.

Darüber hinaus zeichnen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten- Zellproliferation und der Proliferation der glatten 20 Gefäßmuskelzellen, aus. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I als wertvolle Therapeutika für Krankheiten in Frage, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder 25 Nierenfibrose, Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie verwendet werden.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind wirkungsvolle Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters (Na/H-Exchanger), der bei zahlreichen 30 Erkrankungen (Essentielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes usw.) auch in solchen Zellen erhöht ist, die Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsweise in Erythrocyten, Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäß verwendeten

Verbindungen eignen sich deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes, proliferativer Erkrankungen usw.. Darüber hinaus sind die Verbindungen
5 der Formel I für die präventive Therapie zur Verhinderung der Genese des Bluthochdrucks, beispielsweise der essentiellen Hypertonie, geeignet.

Es wurde außerdem gefunden, dass NHE-Inhibitoren eine günstige Beeinflussung der Serumlipoproteine zeigen. Es ist allgemein anerkannt, dass für die Entstehung
10 arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit, zu hohe Blutfettwerte, sogenannte Hyperlipoproteinämien, einen wesentlichen Risikofaktor darstellen. Für die Prophylaxe und die Regression von atherosklerotischen Veränderungen kommt daher der Senkung erhöhter Serum-
Lipoproteine eine außerordentliche Bedeutung zu. Die erfindungsgemäß verwendeten
15 Verbindungen können daher zur Prophylaxe und zur Regression von atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden, indem sie einen kausalen Risikofaktor ausschalten. Mit diesem Schutz der Gefäße gegen das Syndrom der endothelialen Dysfunktion sind Verbindungen der Formel I wertvolle Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung koronarer Gefäßspasmen, der Atherogenese und der
20 Atherosklerose, der linksventrikulären Hypertrophie und der dilatierten Kardiomyopathie, und thrombotischer Erkrankungen.

Die genannten Verbindungen finden deshalb vorteilhaft Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Schlafapnoen und muskulär
25 bedingter Atemstörungen; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung des Schnarchens; zur Herstellung eines Medikaments zur Blutdrucksenkung; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Erkrankungen, die durch Ischämie und Reperfusion von zentralen und peripheren Organen ausgelöst werden wie das akute Nierenversagen, der Schlaganfall, endogene
30 Schockzustände, Darmerkrankungen etc.; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung diabetischer Spätschäden und chronischer Nierenerkrankungen, insbesondere von allen Nierenentzündungen (Nephritiden), die mit einer vermehrten

Protein-/ Albuminausscheidung verbunden sind; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Befalls durch Ektoparasiten in der Human- und Veterinärmedizin; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der genannten Leiden in Kombinationen mit blutdrucksenkenden Stoffen, bevorzugt mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern, mit Diuretika und Saluretika wie Furosemid, Hydrochlorothiazid, Pseudoaldosteronantagonisten und Aldosteron-Antagonisten; und mit Angiotensin-Rezeptorantagonisten.

Beansprucht wird die Gabe von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern der Formel I als neuartige Arzneimittel zur Senkung erhöhter Blutfettspiegel, sowie die Kombination von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern mit blutdrucksenkenden und/oder hypolipidämisch wirkenden Arzneimitteln.

Bevorzugt finden die genannten Verbindungen Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Schlafapnoen und muskulär bedingter Atemstörungen; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung des Schnarchens; zur Herstellung eines Medikaments zur Blutdrucksenkung; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Erkrankungen, die durch Ischämie und Reperfusion von zentralen und peripheren Organen ausgelöst werden wie das akute Nierenversagen, Darmerkrankungen etc.; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung diabetischer Spätschäden und chronischer Nierenerkrankungen, insbesondere von allen Nierenentzündungen (Nephritiden), die mit einer vermehrten Protein-/ Albuminausscheidung verbunden sind; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Befalls durch Ektoparasiten in der Human- und Veterinärmedizin; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der genannten Leiden in Kombinationen mit blutdrucksenkenden Stoffen, bevorzugt mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern, mit Diuretika und Saluretika wie Furosemid, Hydrochlorothiazid, Pseudoaldosteronantagonisten und Aldosteron-Antagonisten; mit Adenosinrezeptor-Modulatoren, insbesondere mit Adenosinrezeptor-Aktivatoren (A₂-Agonisten), und mit Angiotensin-Rezeptorantagonisten.

Arzneimittel, die eine Verbindung I enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal, transdermal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen I können dabei allein oder zusammen mit galenischen

5 Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern,

10 Suppositorien-Grundlagen, Tablettenhilfsstoffen, und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

15 Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Stechkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, 20 Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

25

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die verwendeten aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage: Wasser, physiologische

30 Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittels, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel.

5

Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

10

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu

15 behandelnden Säugers.

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg/kg, vorzugsweise 0,01 mg/kg, bis höchstens 10 mg/kg, vorzugsweise 1 mg/kg Körpergewicht. Bei akuten

20 Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, z. B. bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 200 mg pro Tag notwendig werden.

25

Versuchsbeschreibungen und Beispiele:

Liste der verwendeten Abkürzungen:

EA	Ethylacetat	
30 R _t	Retentionszeit	RT Raumtemperatur
TFA	Trifluoressigsäure	THF Tetrahydrofuran
LCMS	Liquid Chromatography Mass Spectroscopy	

MS Mass Spectroscopy
 CI Chemical Ionization

Allgemeines:

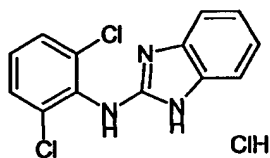
5 Die im Folgenden angegebenen Retentionszeiten (R_t) beziehen sich auf LCMS-Messungen mit den folgenden Parametern:

stationäre Phase: Merck Purospher 3 μ 2 x 55 mm

mobile Phase: 95% H₂O (0.05% TFA) → 95% Acetonitril; 4 min; 95%
 Acetonitril; 1.5 min → 5% Acetonitril; 1 min; 0.5 ml/min.

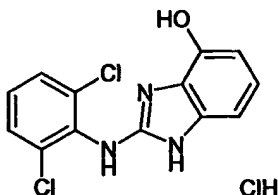
10

Beispiel 1: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2,6-dichloro-phenyl)-amin-hydrochlorid



15 (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2,6-dichloro-phenyl)-amin kann nach literatutbekannter Methode hergestellt werden (J. Med. Chem., 1975, 18, 90). Umkristallisation aus heißer, verdünnter Salzsäure liefert das entsprechende Hydrochlorid als farblosen Feststoff. (MS-Cl: 278.2, 280.0; LCMS- R_t = 3.605 min).

20 Beispiel 2: 2-(2,6-Dichloro-phenylamino)-1H-benzimidazol-4-ol-hydrochlorid



Zwischenprodukt 1: 1-(2-Amino-6-hydroxy-phenyl)-3-(2,6-dichloro-phenyl)-thiohamstoff

25 1,0 Äquivalente 2,6-Dichlorphenylisothiocanat werden in Essigester mit 1,0 Äquivalenten 2,3-Diaminophenol versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach

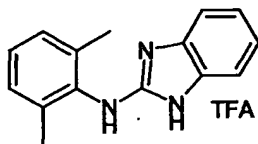
Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Der gewünschte Thiohamstoff wird in einer Ausbeute von 61% erhalten. (Schmp. 202-204 °C;).

5 2-(2,6-Dichloro-phenylamino)-1H-benzimidazol-4-ol-hydrochlorid

Zwischenprodukt 1 wird in Ethanol gelöst und mit 8 Äquivalenten Methyljodid versetzt. Es wird 8 h zum Rückfluss erhitzt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wird die Reaktionslösung über Aktivkohle filtriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der
10 Rückstand wird mit 0,5 N HCl verrieben und der Niederschlag nach 30 min abgesaugt. Der Rückstand wird noch einmal mit Essigester verrührt und getrocknet, wobei die Titelverbindung in einer Ausbeute von 47 % isoliert werden kann. (Schmp.: 333-335 °C; MS(Cl⁺): 294,1; 296,1).

15

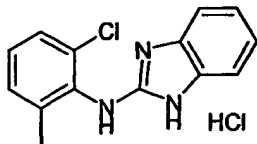
Beispiel 3: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2,6-dimethyl-phenyl)-amin-Trifluoressigsäuresalz



2,6-Dimethylanilin (0,5 g) und 2-Chlorbenzimidazol (0,63 g) wurden in einem Kolben
20 vermischt und anschließend 2 h bei 200°C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand mit 1 N HCl bei Siedehitze aus dem Kolben gelöst. Anschließend wurde das Herausgelöste 30 min bei RT gerührt, dann vom Unlöslichen abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC an RP-18 mit Acetonitril/Wasser (0,05% TFA) gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt,
25 eingengt und dann aus Acetonitril/Wasser umkristallisiert. Es wurden 500 mg weißer Kristalle erhalten.

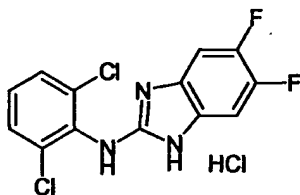
LCMS-R_t: 3,30 min; MS (ES⁺, M+H⁺): 238,1

Beispiel 4: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-6-methyl-phenyl)-amine-Hydrochlorid



2-Chlor-6-methylanilin (0,46 g) und 2-Chlorbenzimidazol (0,5 g) wurden in einem Kolben vermischt und anschließend 30 min bei 170°C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand mit 1 N HCl und 10% Ethanol bei Siedehitze aus dem Kolben gelöst. Anschließend wurde das Herausgelöste 30 min bei RT gerührt, dann vom Unlöslichen abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC an RP-18 mit Acetonitril/Wasser (0,05% TFA) gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril abgezogen, mit Kaliumcarbonat-Lösung auf pH 10 gestellt, dreimal mit EE extrahiert und anschließend die vereinigten Phasen getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit HCl/Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet. Es wurden 227 mg der Titelverbindung erhalten. LCMS-R_t: 3,71 min; MS (ES⁺, M+H⁺): 258,0

15 Beispiel 5: (2,6-Dichlor-phenyl)-(5,6-difluor-1H-Benzimidazol-2-yl)-amin-Hydrochlorid



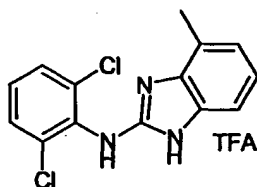
2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat (0,3 g) und 4,5-Difluor-1,2-phenylendiamin (0,21 g) wurden in THF (15 ml) 4 h bei RT gerührt und anschließend eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Der schaumige Rückstand wurde in Ethanol gelöst und unter Rühren auf 70°C erhitzt. Anschließend wurde Methyljodid (0,73 ml) zugetropft. Nach drei Stunden wurde das Heizen gestoppt und der Ansatz über Nacht stehen gelassen. Nach dem Einengen wurde mit Wasser und EE aufgenommen, die EE-Phase abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC an RP-18 mit Acetonitril/Wasser (0,05% TFA) gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril abgezogen, mit Kaliumcarbonat-Lösung auf pH 10 gestellt, dreimal mit EE extrahiert und anschließend

die vereinigten Phasen getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 2 N HCl aufgenommen und gefriergetrocknet. Es wurden 55 mg der Titelverbindung erhalten.

LCMS-R_t: 3,83 min; MS (Cl⁺, M+H⁺): 314,1

5

Beispiel 6: (2,6-Dichlor-phenyl)-(4-methyl-1H-Benzimidazol-2-yl)-amin-Trifluoressigsäuresalz



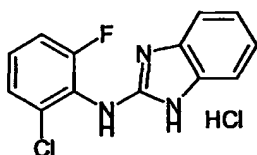
10 2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat (0,15 g) und 2,3-Diaminotoluol (0,09 g) wurden in THF (15 ml) gelöst, 4 h bei RT gerührt und anschließend mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (0,23 g) versetzt und 6 h am Rückfluss gekocht. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt, mit Acetonitril/Wasser (80:20) versetzt, das Ungelöste abfiltriert und die Lösung mittels präparativer HPLC an RP-18 mit

15 Acetonitril/Wasser (0,05% TFA) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockne gebracht. Kristallisation aus EE/Ether/Heptan lieferte 85 mg der Titelverbindung.

LCMS-R_t: 3,81 min; MS (ES⁺, M+H⁺): 292,0

20

Beispiel 7: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-6-fluor-phenyl)-amin-Hydrochlorid

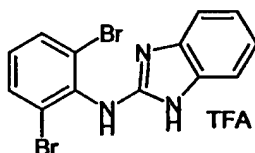


2-Chlor-6-fluoranilin (0,48 g) und 2-Chlorbenzimidazol (0,5 g) wurden in einem Kolben vermischt und anschließend 30 min bei 170°C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde

25 der Rückstand mit 1 N HCl und 10% Ethanol bei Siedehitze aus dem Kolben gelöst. Anschließend wurde das Herausgelöste 30 min bei RT gerührt, dann vom Unlöslichen

abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC an RP-18 mit Acetonitril/Wasser (0,05% TFA) gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril abgezogen, mit Kaliumcarbonat-Lösung auf pH 10 gestellt, dreimal mit EE extrahiert und anschließend die vereinigten Phasen 5 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit HCl/Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet. Es wurden 27 mg der Titelverbindung erhalten. LCMS-R_t: 3,45 min; MS (ES⁺, M+H⁺): 262,0

Beispiel 8: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2,6-dibrom-phenyl)-amin-Trifluoressigsäuresalz

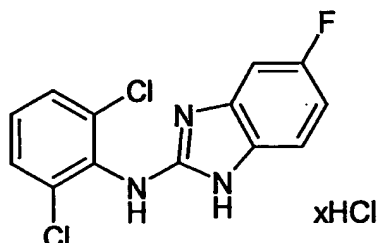


10

2,6-Dibromanilin (0,5 g) wurde in absolutem Dioxan (5 ml) gelöst, durch ein Septum Trimethylsilylchlorid (0,22 g) zugetropft und dann 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde in Dioxan gelöstes 2-Chlorbenzimidazol (0,3 g) zugegeben und am Rückfluss gekocht. Nach 4 h wurde abgekühlt, das Dioxan abgezogen und der Rückstand 10 min 15 auf 190°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand mit 1 N HCl bei Siedehitze aus dem Kolben gelöst. Anschließend wurde vom Unlöslichen abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC an RP-18 mit Acetonitril/Wasser (0,05% TFA) gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet. Es wurden 2,4 mg der Titelverbindung erhalten.

20 LCMS-R_t: 3,74 min; MS (ES⁺, M+H⁺): 369,2

Beispiel 9: 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-fluorbenzimidazol Hydrochlorid



a) 1-(2-Amino-5-fluorophenyl)-3-(2,6-dichlorophenyl)-thioharnstoff

Eine Mischung aus 4.37g (0,0346 Mol) 4-Fluor-1,2-diaminobenzol und 7.07g (0,0346 Mol) 2,6-Dichlorphenylisothiocyanat in 150 ml Ethylacetat wird 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels löst man den Rückstand in Methanol, behandelt mit Aktivkohle, destilliert 2/3 des Lösungsvolumens ab und lässt den Thioharnstoff über mehrere Stunden im Eisbad kristallisieren, wobei 8.9 g des gewünschten Produkts erhalten werden. Farblose Kristalle, 1. Schmp. 175-178 °C; 2. Schmp. 294-296 °C. MS (ES⁺, M⁺ H⁺): 329.9

b) 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-fluorbenzimidazol Hydrochlorid

1-(2-Amino-5-fluorophenyl)-3-(2,6-dichlorophenyl)-thioharnstoff wird in Ethanol gelöst und mit 8 Äquivalenten Methyljodid versetzt. Es wird 6 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, anschließend durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung schwach alkalisch gestellt und extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer Mischung aus Methylenchlorid und Methanol (10:1). Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird mit Ethylacetat gelöst, und die Lösung mit überschüssiger etherischer Salzsäure versetzt. Man rührt etwa 30 Minuten bei Raumtemperatur, filtriert die kristalline Substanz ab und kristallisiert aus einem Gemisch von Ethylacetat und Ethanol um. Farbloses kristallines Produkt, Schmp.: 294-296 °C; MS: (Cl⁺, M⁺ H⁺), 296

Beispiel 10: 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-fluorbenzimidazol Hydrochlorid**a) 3-Fluor-2-nitro-phenylhydrazin**

Eine Mischung aus 0,01 M 2,6-Difluornitrobenzol und 0,01 M Hydrazinhydrat (99%ig) 5 in 30 ml Tetrahydrofuran wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (exotherme Reaktion) und der Rückstand nach Abdestillieren des Lösungsmittels durch Behandeln mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht. Kristalline Substanz, Schmp. 93-95°C. MS (Cl⁺, M+ H⁺), 172.1

10 b) 2,3-Diamino-fluorbenzol

erhält man durch Hydrierung von 0,0038 Mol 3-Fluor-2-nitro-phenylhydrazin in 50 ml Methanol mit Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme. Nach Filtration erhält man 2,3-Diamino-fluorbenzol als gelbe ölige Substanz.

15 MS (Cl⁺, M+ H⁺), 127.2

c) 1-(2-Amino-6-fluorphenyl)-3-(2,6-dichlorphenyl)-thiohamstoff

erhält man durch Umsetzung von 0,011 M 2,3-Diamino-fluorbenzol mit 0,011 M 2,6-Dichlorphenylisothiocyanat in 30 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur. Nach 20 Abdestillieren des Lösungsmittels bringt man den Thiohamstoff unter Ethylacetat zur Kristallisation. Kristalliner Feststoff. Schmp. 315°C.

MS (Cl⁺, M+ H⁺), 330.1

d) 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-fluorbenzimidazol Hydrochlorid

25 erhält man analog der in Beispiel 9 beschriebenen Vorschrift durch Umsetzung von 1-(2-Amino-6-fluorphenyl)-3-(2,6-dichlorphenyl)-thiohamstoff mit 8 Äquivalenten Methyljodid in Ethanol. Farbloser kristalliner Feststoff mit breitem Schmelzbereich von 268-296°C unter Aufschäumen.

MS (Cl⁺, M+ H⁺): 296.1

Beispiel 11: 2-(2-Trifluormethyl-6-chlorphenylamino)benzimidazol Hydrochlorid

a) 1-(2-Aminophenyl)-3-(6-chlor-2-trifluormethyl phenyl)-harnstoff

erhält man durch Umsetzung äquivalenter Mengen an 1,2-Diaminobenzol und 2-

- 5 Trifluormethyl-6-chlorphenylisocyanat in wasserfreiem THF, wobei das gewünschte Harnstoffderivat nach kurzer Zeit auskristallisiert. Man rührt etwa 20 Stunden bei Raumtemperatur und filtriert den kristallinen Niederschlag ab. Zersetzungspunkt 310°C
MS (E+, M+ H⁺): 330.1

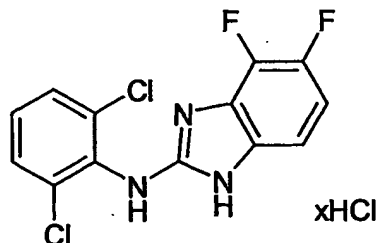
10 b) 2-(2-Trifluormethyl-6-chlorphenylamino)benzimidazol Hydrochlorid

- 0,8g 1-(2-Aminophenyl)-3-(6-chlor-2-trifluormethyl phenyl)-harnstoff werden in 10 ml POCl₃ für 5 Stunden unter Rückflussbedingungen erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach dem Abdestillieren des Phosphoroxidchlorid unter vermindertem Druck behandelt man den öligen Rückstand mit Wasser, wobei langsame Kristallisation
15 erfolgt. Man filtriert die Kristalle ab und chromatographiert an Kieselgel mit einer Mischung von 10 Teilen Dichlormethan und 1 Teil Methanol. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels löst man den Rückstand in Ethylacetat und stellt mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoffgas in Diethylether stark sauer. Der kristalline Niederschlag wird abfiltriert. Farblose bis schwach gelbliche Kristalle. Schmp 255-
20 288°C. MS (Cl⁺, M+ H⁺): 312.2

Beispiel 12: 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,5-difluorbenzimidazol Hydrochlorid

S0100308, 32902-001-15834

25



a) 1-(2-Amino-5,6-difluorphenyl)-3-(2,6-dichlorphenyl)-thioharnstoff

erhält man durch Kochen einer Mischung von 0,01 M 1,2-Diamino-3,4-difluorbenzol mit 0,01 M 2,6-Dichlorphenylisothiocyanat in 50 ml Ethylacetat über 4 Stunden. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bringt man den Thiohamstoff unter Diisopropylether zur Kristallisation. Kristalliner Feststoff. Schmp. $>310^{\circ}\text{C}$.

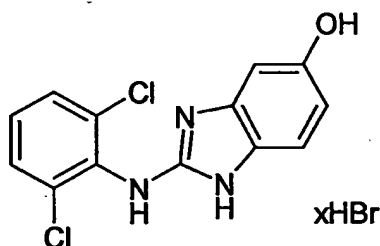
5 MS (Cl^+ , M^+ H^+): 348.0

b) 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,5-difluorbenzimidazol Hydrochlorid

erhält man analog der in Beispiel 9.b) beschriebenen Vorschrift aus 3,2 g 1-(2-Amino-5,6-difluorphenyl)-3-(2,6-dichlorphenyl)-thiohamstoff und 10,6g Methyljodid. Kristalliner

10 Feststoff, Schmp $228-230^{\circ}\text{C}$. MS (Cl^+ , M^+ H^+): 314.0

Beispiel 13: 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-hydroxybenzimidazol Hydrobromid



15

a) 1-(2-Amino-5-methoxyphenyl)-3-(2,6-dichlorophenyl)thiohamstoff

erhält man analog der in Beispiel 12a) beschriebenen Vorschrift aus 0,005 M 1,2-Diamino-4-methoxybenzol und 0,005 M 2,6-Dichlorphenylisothiocyanat. Kristalliner Feststoff. Schmp.: $164-166^{\circ}\text{C}$ und erneuter Kristallisation; Zersetzungspunkt: 200°C .

20 MS (ES^+ , M^+): 342.0

b) 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-methoxybenzimidazol Hydrochlorid

erhält man analog der in Beispiel 9 beschriebenen Vorschrift durch Umsetzung von 0,0025 M 1-(2-Amino-5-methoxyphenyl)-3-(2,6-dichlorophenyl)-thiohamstoff mit 0,0205 M Methyljodid in 20 ml Ethanol. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels löst man den

25 Rückstand in wenig Ethylacetat, stellt mit einer gesättigten Lösung aus

Chlorwasserstoffgas in Diethylether stark sauer und filtriert nach einigen Stunden die Kristalle ab. Schmp. $172-174^{\circ}\text{C}$, MS (Cl^+ , M^+ H^+): 308.0

c) 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-hydroxybenzimidazol Hydrobromid

Eine Mischung aus 0,05g 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-methoxybenzimidazol

Hydrochlorid, 0,5 ml Eisessig und 0,5 ml Bromwasserstoffsäure (48%ig) werden 3

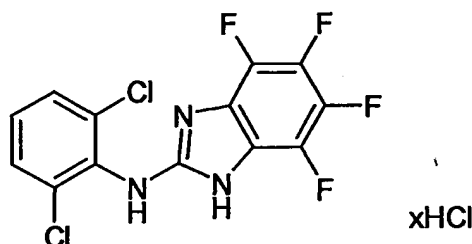
5 Stunden am Rückfluss gekocht und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der

feste Rückstand wird unter wenig Ethylacetat zur Kristallisation gebracht. Man erhält

0,02g 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-hydroxybenzimidazol Hydrobromid vom Schmp.

265-269°C, MS (Cl⁺, M⁺ H⁺): 294.1

10 Beispiel 14: 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,5,6,7-tetrafluorbenzimidazol Hydrochlorid



a) 1-(2-Amino-3,4,5,6-tetrafluorphenyl)-3-(2,6-dichlorphenyl)-thiohamstoff

erhält man durch Kochen einer Mischung von 1 g 1,2-Diamino-3,4,5,6-tetrafluorbenzol

15 mit 1,13 g 2,6-Dichlorphenylisothiocyanat in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran über

4 Stunden. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bringt man den Thiohamstoff unter

Diisopropylether zur Kristallisation und erhält 1,88g 1-(2-Amino-3,4,5,6-

tetrafluorphenyl)-3-(2,6-dichlorphenyl)-thiohamstoff als Kristallinen Feststoff. Schmp.

>300°C. MS (ES⁺, M⁺ H⁺): 384.06

20

b) 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,5,6,7-tetrafluorbenzimidazol Hydrochlorid

erhält man analog der in Beispiel 9.b) beschriebenen Vorschrift aus 1,5 g 1-(2-Amino-

3,4,5,6-tetrafluorphenyl)-3-(2,6-dichlorphenyl)-thiohamstoff und 4,4g Methyljodid und

anschließende Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 10 Teilen

25 Ethylacetat, 5 Teilen n-Heptan, 5 Teilen Dichlormethan, 5 Teilen Methanol und 1 Teil

wässrigen konzentrierten Ammoniak. Kristalliner Feststoff, Schmp 220-222°C.

MS (Cl⁺, M⁺ H⁺): 350.2

Beispiel 15: 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,6-difluorbenzimidazol Hydrochlorid**a) 1,2-Diamino-3,5-difluorbenzol**

5 erhält man durch Hydrierung von 5g 2-Amino-3,5-difluor-nitrobenzol mit 0,8g Palladiumkatalysator auf Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man ein dunkles teilweise kristallines Öl, das ohne weitere Reinigung zur Herstellung von Stufe b) verwendet wird.

10 b) 1-(2-Amino-4,6-difluorphenyl)-3-(2,6-dichlorphenyl)-thioharnstoff

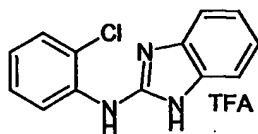
erhält man durch Stehenlassen einer Mischung von 0,01 M 1,2-Diamino-3,5-difluorbenzol mit 0,01 M 2,6-Dichlorphenylisothiocyanat in 60 ml wasserfreiem THF über das Wochenende bei Raumtemperatur. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bringt man den Thioharnstoff unter Diisopropylether zur Kristallisation. Kristalliner

15 Feststoff. Schmp. 310-314°C. MS (Cl^+ , $\text{M} + \text{H}^+$): 348.1

c) 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,5-difluorbenzimidazol Hydrochlorid

erhält man analog der in Beispiel 9.b) beschriebenen Vorschrift aus 2 g 1-(2-Amino-4,6-difluorphenyl)-3-(2,6-dichlorphenyl)-thioharnstoff und 6,4 g Methyljodid. Kristalliner

20 Feststoff, Schmp 232-234°C. MS (Cl^+ , $\text{M} + \text{H}^+$): 314.2

Beispiel 16: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-phenyl)-amin-Trifluoressigsäuresalz

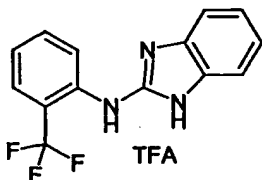
25 2-Chloranilin (0,5 g) und 2-Chlorbenzimidazol (0,6 g) wurden in einem Kolben vermischt und anschließend 2 h bei 225°C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand mit 1 N HCl bei Siedehitze aus dem Kolben gelöst, vom Unlöslichen abgesaugt, das Filtrat mit Kaliumcarbonat auf pH 9-10 gestellt und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit heißem Methanol behandelt, das Ungelöste abfiltriert, die

30 Mutterlauge mit Ether versetzt und der Niederschlag erneut abfiltriert. Die Mutterlauge

wurde eingeeengt und der Rückstand erneut aus Methanol/Ether kristallisiert. Nach Absaugen der Kristalle wurde die Mutterlauge eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC an RP-18 mit Acetonitril/Wasser (0,05% TFA) gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet. Es wurden 100 mg der 5 Titelverbindung erhalten.

LCMS-R_t: 3,16 min; MS (Cl⁺, M+H⁺): 244,0

Beispiel 17: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-trifluormethyl-phenyl)-amin-Trifluoressigsäuresalz

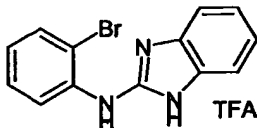


10

2-Aminobenzotrifluorid (0,5 g) und 2-Chlorbenzimidazol (0,47 g) wurden in einem Kolben vermischt und anschließend 2 h bei 225°C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand mit 1 N HCl bei Siedehitze aus dem Kolben gelöst und nach Erkalten vom Unlöslichen abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand 15 mittels präparativer HPLC an RP-18 mit Acetonitril/Wasser (0,05% TFA) gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet. Es wurden 52 mg der Titelverbindung erhalten.

LCMS-R_t: 3,65 min; MS (Cl⁺, M+H⁺): 278,1

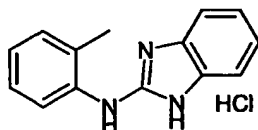
20 Beispiel 18: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-brom-phenyl)-amin-Trifluoressigsäuresalz



2-Bromanilin (0,5 g) und 2-Chlorbenzimidazol (0,44 g) wurden entsprechend Beispiel 17 umgesetzt.

Es wurden 117 mg der Titelverbindung erhalten.

25 LCMS-R_t: 3,55 min; MS (ES⁺, M+H⁺): 288,0

Beispiel 19: (1H-Benzimidazol-2-yl)-o-tolyl-amin-Hydrochlorid

2-Methylanilin (0,5 g) und 2-Chlorbenzimidazol (0,71 g) wurden in einem Kolben
5 vermischt und anschließend 2 h bei 250°C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der
Rückstand mit 1 N HCl bei Siedehitze aus dem Kolben gelöst, dann vom Unlöslichen
abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mittels präparativer
HPLC an RP-18 mit Acetonitril/Wasser (0,05% TFA) gereinigt. Die sauberen
Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril abgezogen, mit Kaliumcarbonat-Lösung
10 alkalisch gestellt, dreimal mit EE extrahiert und anschließend die vereinigten Phasen
getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit 2 N HCl aufgenommen
und gefriergetrocknet. Es wurden 110 mg der Titelverbindung erhalten.

LCMS-R_t: 3,54 min; MS (Cl⁺, M+H⁺): 224,1

15

Pharmakologische Daten:

Testbeschreibung:

20 In diesem Test wurde die Erholung des intrazellulären pHs (pH_i) nach einer
Ansäuerung ermittelt, die bei funktionsfähigem NHE auch unter bicarbonatfreien
Bedingungen einsetzt. Dazu wurde der pH_i mit dem pH-sensitiven
Fluoreszenzfarbstoff BCECF (Calbiochem, eingesetzt wird die Vorstufe BCECF-AM)
bestimmt. Die Zellen wurden zunächst mit BCECF beladen. Die BCECF-Fluoreszenz
25 wurde in einem "Ratio Fluorescence Spectrometer" (Photon Technology International,
South Brunswick, N.J., USA) bei Anregungswellenlängen von 505 und 440 nm und
einer Emissionswellenlänge von 535 nm bestimmt und mittels Kalibrierungskurven in
den pH_i umgerechnet. Die Zellen wurden bereits bei der BCECF-Beladung in NH₄Cl-
Puffer (pH 7,4) inkubiert (NH₄Cl-Puffer: 115 mM NaCl, 20 mM NH₄Cl, 5 mM KCl, 1

mM CaCl_2 , 1 mM MgSO_4 , 20 mM Hepes, 5 mM Glucose, 1 mg/ml BSA; mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,4 eingestellt). Die intrazelluläre Ansäuerung wurde durch Zugabe von 975 μl eines NH_4Cl -freien Puffers (s. u.) zu 25 μl Aliquots der in NH_4Cl -Puffer inkubierten Zellen induziert. Die nachfolgende Geschwindigkeit der pH-Erholung wurde bei NHE1 zwei Minuten, bei NHE2 fünf Minuten und bei NHE3 drei Minuten registriert. Für die Berechnung der inhibitorischen Potenz der getesteten Substanzen wurden die Zellen zunächst in Puffern untersucht, bei denen eine vollständige bzw. überhaupt keine pH-Erholung stattfand. Zur vollständigen pH-Erholung (100%) wurden die Zellen in Na^+ -haltigem Puffer inkubiert (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM Na_2HPO_4 , 0,23 mM Na_2HPO_4 , 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Für die Bestimmung des 0%-Wertes wurden die Zellen in einem Na^+ -freien Puffer inkubiert (133,8 mM Cholinchlorid, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM K_2HPO_4 , 0,23 mM KH_2PO_4 , 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Die zu testenden Substanzen wurden in dem Na^+ -haltigem Puffer angesetzt. Die Erholung des intrazellulären pH's bei jeder getesteten Konzentration einer Substanz wurde in Prozent der maximalen Erholung ausgedrückt. Aus den Prozentwerten der pH-Erholung wurde mittels des Programms Sigma-Plot der IC-Wert der jeweiligen Substanz für die einzelnen NHE-Subtypen berechnet.

20

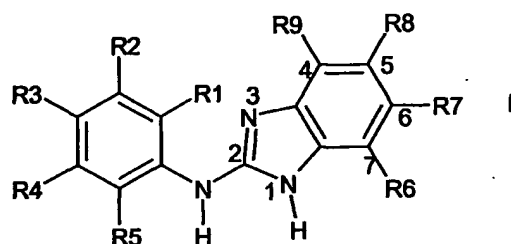
Ergebnisse:

Beispiel	IC ₅₀ [μM], (rNHE3)
1	0.53
2	0,47
3	0.64
4	0,49
5	0,78
6	0,39

7	0,52
8	0,65
9	1,0
10	3,2
11	0,83
12	2,9
13	1,1
14	5,6
15	1,6
16	0,63
17	3,5
18	1,2
19	3,5

Patentansprüche

1. Substituierte Benzimidazole der Formel I



5

worin bedeuten:

R1 und R5

unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CN, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit Fluor
substituiert ist,

10

oder

R1 und R5

Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit Fluor
substituiert ist,

15

oder

R1 und R5

OH, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit Fluor
substituiert ist,

20

oder

R1 und R5

OCOR₁₀, NR₁₁R₁₂, COR₁₃, COOH, COOR₁₄, CONR₁₁R₁₂, -(O)_n-
SO_mR₁₅,

25

n Null oder 1;

m Null, 1 oder 2;

oder

R1 und R5

- O-Phenyl,
welches unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, J, Alkyl mit 1 bis
4 C-Atomen, OH, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, NR16R17, CN oder
5 (C₁-C₄)- Alkylsulfonyl,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder ganz fluoriert,
R16 und R17
H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
wobei die Alkylgruppen unsubstituiert sind oder
10 teilweise oder ganz fluoriert,
R10 H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit
Fluor substituiert ist,
R11 und R12
15 unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, die teilweise
oder vollständig fluoriert sein dürfen und eine beliebige CH₂-Gruppe
durch O oder NR18 ersetzt sein darf
oder R11 und R12
gemeinsam einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;
20 oder R11 und R12
COR19 oder SO₂R20;
R18, R19 und R20
unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder
25 vollständig mit Fluor substituiert ist;
R13 und R14
Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit
Fluor substituiert ist;
30 R15
Alkyl oder O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

wobei die Alkylgruppen unsubstituiert sind oder teilweise oder ganz fluoriert,

oder

R15 OH oder NR21R22;

5

R21 und R22

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit
Fluor substituiert ist, worin eine beliebige CH₂-Gruppe durch O
oder NR23 ersetzt sein kann;

10

R23

H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

welches unsubstituiert ist oder teilweise oder
vollständig mit Fluor substituiert ist;

oder

15

R21 und R22

gemeinsam einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden;

jedoch R1 und R5 nicht gleichzeitig Cl oder CH₃ sein dürfen;

R2, R3 und R4

H oder einer der Reste R2, R3 oder R4 darf F sein;

20 R6, R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, Alkyl oder O-Alkyl mit 1 bis 4 C-
Atomen,

die unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert
sind,

25 oder R6, R7, R8 und R9

Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,

das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist,

oder R6, R7, R8 und R9

OH, OCOR24 oder NR25R26;

30

R24

H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist;

R25 und R26

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor
substituiert ist,

5 oder

R25 und R26

COR27;

oder R25 und R26

10 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, in welchem eine
beliebige CH₂-Gruppe durch O oder NR18 ersetzt sein kann;

R27

15 H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch
Fluor substituiert ist,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin bedeuten:

R1 und R5

20 unabhängig voneinander F, Cl, Br, CN, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃,
CH₂CF₃, CF₂CF₃, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-
Atomen, OH, OCF₃, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃, OCOR10, NR11R12, COR13,
COOH, COOR14, CONR11R12, -O_m-SO₂R15 oder O-Phenyl;

25 m Null oder 1;

R10

H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃,

R11 und R12

30 unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃,
CH₂CF₃, CF₂CF₃, wobei eine beliebige CH₂-Gruppe durch O oder
NR18 ersetzt sein darf und wobei R11 und R12 zusammen mit dem

- Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden darf,
oder R11 und R12
COR19 oder SO₂R20;
5 R18, R19 und R20
unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃,
R13 und R14
Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃;
10 R15
Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃, OH, O-Alkyl, mit
1 bis 4 C-Atomen, OCF₃, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃ oder NR21R22;
R21 und R22
unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃,
15 CH₂CF₃ oder CF₂CF₃;
oder
R21 und R22 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie
gebunden sind, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- oder -(CH₂)₂-
NR30-(CH₂)₂;
20 R30
H, CH₃ oder CF₃;
jedoch R1 und R5 nicht gleichzeitig Cl oder CH₃ sein dürfen,
R2, R3 und R4
H oder einer der Reste R2, R3 oder R4 darf F sein;
25 R6, R7, R8 und R9
unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃,
CH₂CF₃, CF₂CF₃, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, OH, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-
Atomen, OCF₃, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃, OCOR24 oder NR25R26;
R24
30 H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃,
CH₂CF₃, CF₂CF₃, COR27;

oder

5

R25 und R26

gemeinsam mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-
gliedrigen Ring;

R27

H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, CF₃, CH₂CF₃ oder CF₂CF₃

10 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin bedeuten:

R1 und R5

15 unabhängig voneinander F, Cl, Br, CN, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, CF₃,
Cyclopropyl, OH, O-Methyl, O-Ethyl, O-iso-Propyl, OCF₃, OAcetyl, NH₂,
NMe₂, NEt₂, N-Pyrrolidino, N-Piperidino, N-Morpholino, N-(N'-Methyl)-
piperazino, NHSO₂Me, Acetyl, COOH, COOR₁₄, CONR₁₁R₁₂, SO₂R₁₅ oder
O-Phenyl,

20

R11 und R12 unabhängig voneinander H, Methyl oder Ethyl;

R14 Methyl oder Ethyl,

R15 CH₃, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃ oder NR₂₁R₂₂;

R21 und R22

unabhängig voneinander H oder Methyl;

25 jedoch R1 und R5 nicht gleichzeitig Cl oder CH₃ sind,

R2, R3 und R4

H;

R6, R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, CN, CH₃, C₂H₅, Isopropyl, CF₃,

30

Cyclopropyl, OH, OCH₃, OCF₃, O-Acetyl oder NR₂₅R₂₆;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl;
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin bedeuten:

5 R1 und R5

unabhängig voneinander F, Cl, Br, CN, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, CF₃,
Cyclopropyl, OH, O-Methyl, O-Ethyl, O-iso-Propyl, OCF₃, O-Acetyl, NH₂,
NMe₂, NEt₂, N-Pyrrolidino, N-Piperidino, N-Morpholino, N-(N'-Methyl)-
piperazino, NHSO₂Me, Acetyl, COOH, COOR₁₄, CONR₁₁R₁₂, SO₂R₁₅ oder
10 O-Phenyl,

R11 und R12 unabhängig voneinander H, Methyl oder Ethyl;

R14 Methyl oder Ethyl,

R15 CH₃, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃ oder NR₂₁R₂₂;

15 R21 und R22

unabhängig voneinander H oder Methyl;

jedoch R1 und R5 nicht gleichzeitig Cl oder CH₃ sind,

R2, R3 und R4

H;

20 R6 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, Cyclopropyl, OH, OCH₃,
OCF₃, O-Acetyl oder NR₂₅R₂₆;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl;

25 R7 und R8

unabhängig voneinander H, F oder OH;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

5. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, die ist

30 (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2,6-dichloro-phenyl)-amin;

2-(2,6-Dichloro-phenylamino)-1H-benzimidazol-4-ol;

- (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2,6-dimethyl-phenyl)-amin;
(1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-6-methyl-phenyl)-amin;
(2,6-Dichlor-phenyl)-(5,6-difluor-1H-Benzimidazol-2-yl)-amin;
(2,6-Dichlor-phenyl)-(4-methyl-1H-Benzimidazol-2-yl)-amin;
5 (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-6-fluor-phenyl)-amin;
(1H-Benzimidazol-2-yl)-(2,6-dibrom-phenyl)-amin;
2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-fluorbenzimidazol;
2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-fluorbenzimidazol;
2-(2-Trifluormethyl-6-chlorphenylamino)benzimidazol;
10 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,5-difluorbenzimidazol;
2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-hydroxybenzimidazol;
2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,5,6,7-tetrafluorbenzimidazol;
2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,6-difluorbenzimidazol;
(1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-phenyl)-amin;
15 (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-trifluormethyl-phenyl)-amin;
(1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-brom-phenyl)-amin; oder
(1H-Benzimidazol-2-yl)-o-tolyl-amin;
und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze oder Trifluoracetate.

20 6. Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1 und R5

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit Fluor
substituiert ist,

25 oder

R1 und R5

Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit Fluor
substituiert ist,

30 oder

R1 und R5

OH, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit Fluor substituiert ist,

oder

R1 und R5

5 OCOR₁₀, NR₁₁R₁₂, COR₁₃, COOH, COOR₁₄, CONR₁₁R₁₂, -(O)_n
SO_mR₁₅,

n Null oder 1;

m Null, 1 oder 2;

oder

10 R1 und R5

O-Phenyl,

welches unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, J, Alkyl mit 1 bis
4 C-Atomen, OH, O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, NR₁₆R₁₇, CN oder
15 (C₁-C₄)- Alkylsulfonyl,

welches unsubstituiert ist oder teilweise oder ganz fluoriert,

R₁₆ und R₁₇

H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

wobei die Alkylgruppen unsubstituiert sind oder

20

teilweise oder ganz fluoriert,

R₁₀ H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit
Fluor substituiert ist,

R₁₁ und R₁₂

25

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, die teilweise
oder vollständig fluoriert sein dürfen und eine beliebige CH₂-Gruppe
durch O oder NR₁₈ ersetzt sein darf

oder R₁₁ und R₁₂

gemeinsam einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;

30

oder R₁₁ und R₁₂

COR₁₉ oder SO₂R₂₀;

R₁₈, R₁₉ und R₂₀

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder
vollständig mit Fluor substituiert ist;

R13 und R14

5 Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit
Fluor substituiert ist;

R15

10 Alkyl oder O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
wobei die Alkylgruppen unsubstituiert sind oder teilweise oder
ganz fluoriert,

oder

R15 OH oder NR²¹R²²;
R²¹ und R²²

15 unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder vollständig mit
Fluor substituiert ist, worin eine beliebige CH₂-Gruppe durch O
oder NR²³ ersetzt sein kann;

R²³

20 H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
welches unsubstituiert ist oder teilweise oder
vollständig mit Fluor substituiert ist;

oder

R²¹ und R²²

25 gemeinsam einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden;
jedoch R¹ und R⁵ nicht gleichzeitig Cl oder CH₃ sein dürfen;

R², R³ und R⁴

H oder F;

R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹

30 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, Alkyl oder O-Alkyl mit 1 bis 4 C-
Atomen,

- die unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sind,
oder R6, R7, R8 und R9
Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,
5 das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist,
oder R6, R7, R8 und R9
OH, OCOR₂₄ oder NR₂₅R₂₆;
R₂₄
H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
10 das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist;
R₂₅ und R₂₆
unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist,
15 oder
R₂₅ und R₂₆
COR₂₇;
oder R₂₅ und R₂₆
gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
20 einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, in welchem eine beliebige CH₂-Gruppe durch O oder NR₁₈ ersetzt sein kann;
R₂₇
H oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch
25 Fluor substituiert ist,
sowie von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen,
zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, welche durch Inhibierung des Na⁺/H⁺-Austauschers beeinflusst werden.

30 7. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Atemantriebs.

8. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemstörungen, insbesondere Schlaf-bedingten Atemstörungen wie Schlafapnoen.
- 5 9. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Schnarchens.
10. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder zur Prophylaxe von akuten und chronischen
- 10 Nierenerkrankungen, besonders des akuten Nierenversagens und des chronischen Nierenversagens.
11. Verwendung einer Verbindung I Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen der Darmfunktion.
- 15
12. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen der Gallenfunktion.
13. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 6 zur Herstellung eines
- 20 Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls.
14. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen
- 25 peripherer Organe und Gliedmaßen.
15. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schockzuständen.
- 30 16. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zu Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen.

17. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

5 18. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt.

19. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 6 zur Herstellung eines
10 Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels.

20. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Befalls durch Ektoparasiten in der Human- und Veterinärmedizin

15

21. Medikament enthaltend eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/13586

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D235/30 A61K31/4184 A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OMAR A-M M E: "The cyclodesulfurization of thio compounds; VII. A new facile synthesis of N(alpha)-substituted benzimidazoles" SYNTHESIS, no. 1, January 1974 (1974-01), pages 41-42, XP002192342 cited in the application Page 42, Combination 2b -/-	5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2002

Date of mailing of the international search report

27/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Aillard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/13586

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JEN T ET AL: "Amidines and related compounds. 6. Studies on structure-activity relationships of antihypertensive and antisecretory agents related to clonidine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 18, no. 1, 1975, pages 90-99, XP000567062 cited in the application Page 95, Table III, Combination 6b	5
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1975:541756 XP002192343 RN 56642-86-5 abstract & MED. PARAZITOL. PARAZIT. BOLEZNI, vol. 44, no. 3, 1975, pages 316-322,	5
X	TUNÇBILEK M ET AL: "Synthesis and antimicrobial activity of some new anilino benzimidazoles" ARCHIV DER PHARMAZIE - PHARMACEUTICAL AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 330, no. 12, December 1997 (1997-12), pages 372-376, XP001064267 The whole document, in particular Combination 8	6,20
A	EP 0 640 588 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 1 March 1995 (1995-03-01) the whole document	1,6
A	WO 97 24113 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 10 July 1997 (1997-07-10) the whole document	1,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/13586

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 640588	A	01-03-1995	DE 4328869 A1 02-03-1995
			AT 184273 T 15-09-1999
			AU 685137 B2 15-01-1998
			AU 7150794 A 09-03-1995
			CA 2130944 A1 28-02-1995
			CN 1106381 A ,B 09-08-1995
			DE 59408722 D1 14-10-1999
			DK 640588 T3 27-03-2000
			EP 0640588 A1 01-03-1995
			ES 2135514 T3 01-11-1999
			FI 943901 A 28-02-1995
			GR 3031851 T3 29-02-2000
			HU 70538 A2 30-10-1995
			IL 110772 A 29-06-2000
			JP 7109251 A 25-04-1995
			NO 943175 A 28-02-1995
			NZ 264307 A 27-04-1995
			TW 400318 B 01-08-2000
			US 5965744 A 12-10-1999
			ZA 9406507 A 28-03-1995
WO 9724113	A	10-07-1997	DE 19548812 A1 03-07-1997
			AU 717247 B2 23-03-2000
			AU 1372097 A 28-07-1997
			CA 2241531 A1 10-07-1997
			CN 1207676 A 10-02-1999
			CZ 9802021 A3 11-11-1998
			WO 9724113 A1 10-07-1997
			EP 0869779 A1 14-10-1998
			HU 9900807 A2 28-07-1999
			NO 982989 A 06-08-1998
			PL 327693 A1 21-12-1998
			SK 88398 A3 10-03-1999
			TR 9801235 T2 21-10-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter des Aktenzeichen

PCT/EP 01/13586

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D235/30 A61K31/4184 A61P11/00		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	OMAR A-M M E: "The cyclodesulfurization of thio compounds; VII. A new facile synthesis of N(alpha)-substituted benzimidazoles" SYNTHESIS, Nr. 1, Januar 1974 (1974-01), Seiten 41-42, XP002192342 in der Anmeldung erwähnt Seite 42, Verbindung 2b --- -/-	5
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 12. März 2002		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 27/03/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Bevollmächtigter Bediensteter Allard, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/13586

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JEN T ET AL: "Amidines and related compounds. 6. Studies on structure-activity relationships of antihypertensive and antisecretory agents related to clonidine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 18, Nr. 1, 1975, Seiten 90-99, XP000567062 in der Anmeldung erwähnt Seite 95, Tabelle III, Verbindung 6b	5
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1975:541756 XP002192343 RN 56642-86-5 Zusammenfassung & MED. PARAZITOL. PARAZIT. BOLEZNI, Bd. 44, Nr. 3, 1975, Seiten 316-322,	5
X	TUNÇBILEK M ET AL: "Synthesis and antimicrobial activity of some new anilino benzimidazoles" ARCHIV DER PHARMAZIE - PHARMACEUTICAL AND MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 330, Nr. 12, Dezember 1997 (1997-12), Seiten 372-376, XP001064267 das ganze Dokument, insbesondere Verbindung 8	6,20
A	EP 0 640 588 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 1. März 1995 (1995-03-01) das ganze Dokument	1,6
A	WO 97 24113 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 10. Juli 1997 (1997-07-10) das ganze Dokument	1,6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter les Aktenzeichen

PCT/EP 01/13586

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 640588 A	01-03-1995	DE 4328869 A1	02-03-1995
		AT 184273 T	15-09-1999
		AU 685137 B2	15-01-1998
		AU 7150794 A	09-03-1995
		CA 2130944 A1	28-02-1995
		CN 1106381 A ,B	09-08-1995
		DE 59408722 D1	14-10-1999
		DK 640588 T3	27-03-2000
		EP 0640588 A1	01-03-1995
		ES 2135514 T3	01-11-1999
		FI 943901 A	28-02-1995
		GR 3031851 T3	29-02-2000
		HU 70538 A2	30-10-1995
		IL 110772 A	29-06-2000
		JP 7109251 A	25-04-1995
		NO 943175 A	28-02-1995
		NZ 264307 A	27-04-1995
		TW 400318 B	01-08-2000
		US 5965744 A	12-10-1999
		ZA 9406507 A	28-03-1995
WO 9724113 A	10-07-1997	DE 19548812 A1	03-07-1997
		AU 717247 B2	23-03-2000
		AU 1372097 A	28-07-1997
		CA 2241531 A1	10-07-1997
		CN 1207676 A	10-02-1999
		CZ 9802021 A3	11-11-1998
		WO 9724113 A1	10-07-1997
		EP 0869779 A1	14-10-1998
		HU 9900807 A2	28-07-1999
		NO 982989 A	06-08-1998
		PL 327693 A1	21-12-1998
		SK 88398 A3	10-03-1999
		TR 9801235 T2	21-10-1998